

## ⑫ 公開特許公報(A)

平2-290241

⑤Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

④公開 平成2年(1990)11月30日

B 01 J 13/04  
A 01 N 25/28  
A 61 K 7/46  
9/50

Z 7043-4H  
A 8413-4C  
R 7624-4C  
7624-4C  
8317-4G

B 01 J 13/02

A

審査請求 有

発明の数 2 (全7頁)

④発明の名称 カプセル充填法

②特 願 平2-60867

②出 願 昭61(1986)6月20日

②特 願 昭61-144663の分割

優先権主張 ③1985年7月3日③米国(US)③752384

⑦発 明 者 ウエン・ギー・ツアン アメリカ合衆国マサチューセッツ州02137, レキシントン, フェアーバンクス・ロード 15

⑦出 願 人 デイモン・バイオテック・インコーポレーテッド アメリカ合衆国マサチューセッツ州02194, ニーダム・ハイツ, フォース・アベニュー 119

⑦代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名

## 明 細 書

## 1.〔発明の名称〕

カプセル充填法

## 2.〔特許請求の範囲〕

(1) 時間をかけて放出される溶質を含有するカプセルを製造する方法であって:

実質的に空の内部空間を画成する無傷の、選択的に透過性の膜を有する予備成形された収縮した脱水されたカプセルであって、該膜は一定濃度の溶質の水溶液による再水和により膨張して上記溶液を含み上記溶質を徐放し得るカプセルを形成できるカプセルの複数のものを、該溶質の溶液中に浸漬して該溶液を該内部空間内に拡散させることにより、該カプセルに上記溶質を充填し、それによって実質的に特定の濃度の該溶液の貯蔵物をその中に確保する段階からなる方法。

(2) 上記充填段階の後に上記カプセルを処理して上記膜の透過性を減少させる工程をさらに含む特許請求の範囲第1項の方法。

(3) 除放カプセルを製造する方法であって:

a) 各々がカプセル内部空間を画成する半透過性多孔性ハイドロゲル膜を有する水和カプセルをつくり;

b) 上記カプセルを増加する濃度の脱水剤を含む連続的水性洗浄溶液で脱水して収縮し脱水したカプセルを得;そして

c) 収縮し脱水したカプセルを溶質含有水溶液に浸漬して該溶質をカプセル内空間に拡散させて除放性溶質の貯蔵物を有する復元されたカプセルを得る。

諸段階からなる方法。

(4) カプセルを処理して膜の透過性を調節する段階をさらに含む特許請求の範囲第3項の方法。

(5) 上記孔の寸法を小さくすることによって膜透過性を調節する特許請求の範囲第4項の方法。

(6) 膜透過性が、該カプセルを充填後、該カプセルを重合体で被覆することによって調節される特許請求の範囲第4項の方法。

(7) 上記ハイドロゲル膜がポリアニオン性材料に結合したポリカチオン性材料からなる特許請求の

範囲第4項の方法。

(8) 上記ハイドロゲル膜がポリアミノ化ポリマーに結合されたポリカルボキシル化ポリマーからなる特許請求の範囲第4項の方法。

(9) ポリカチオン性ポリマーが、複数の反応性窒素含有カチオン性基からなる蛋白質、複数の反応性窒素含有カチオン性基からなるポリペプチド、ポリビニルアミン、その塩、およびそれらの混合物からなる群より選択される特許請求の範囲第7項の方法。

(10) ポリカチオン性材料がポリリシン、ポリグルタミン、ポリオルニチンからなる群より選択される特許請求の範囲第7項の方法。

(11) 上記ポリカチオン性材料は酸性多糖類である特許請求の範囲第7項の方法。

(12) 上記酸性多糖類がアルギンである特許請求の範囲第11項の方法。

(13) 上記脱水剤が有機溶媒及び高浸透圧水溶液からなる群より選択される特許請求の範囲第4項の方法。

カプセル内空間の医薬化合物、生化学的化合物、殺虫剤、香料および特定期間放出され得る他の化学的活性物質などを含有するマイクロカプセルを使用することは周知である。そのような組成物は生体内移植可能または消化可能な薬物放出システムとして使用するのに有効であるので医療分野で特に重要である。

そのようなマイクロカプセルの製造における重要な工程は、放出されるべき物質をカプセルに充填する工程である。この工程はしばしばまったく費用がかかり、時間もかかる。これらのマイクロカプセルを充填する際の最大の費用は、しばしば物質の非能率的充填に由来する。ほとんどの充填技術において、比較的大量の物質をマイクロカプセルに充填する必要があるが、実際はほんの少量の物質のみが充填され、残りは時々捨てられるか再使用前にさらに処理される。物質はしばしば全く高くつくので、むだな非能率的充填を避けるのが重要だ。

マイクロカプセルを化学的に活性な物質で充填

(14) 上記脱水剤がエタノール溶液である特許請求の範囲第4項の方法。

(15) 充填が、濃度の高いカプセルの外の溶液から濃度の低いカプセル内の溶液へ溶質を上記膜の孔を通して拡散することによって達成され、該充填はカプセル内の溶液の溶質濃度が実質的にカプセル外の溶液と同じになるまで続ける特許請求の範囲第4項の方法。

(16) 充填は、濃度の高いカプセル外の溶液から濃度の低いカプセル内の溶液へと上記膜の孔を通して溶質を拡散させることによって達成され、該充填は、カプセル外の溶液が該カプセルによって十分に吸収されるまで続ける特許請求の範囲第4項の方法。

### 3.〔発明の詳細な説明〕

#### (産業上の利用分野)

本発明は、物質を実質的に一定速度で特定期間放出可能なマイクロカプセルに物質を充填する方法に関する。

#### (従来の技術)

するいくつかの技術がある。おそらく、これらの技術の最大の共通点は、液-液相分離、米国特許N03,657,144; 3,664,963; 378,195; 4,272,398; および439,330に開示のとおりである。この技術は、カプセルの製造と充填を同時に行うことからなる。一般に、カプセルに封入されるべき物質と膜形成材料を溶媒に溶解し、次いで、上記物質と膜形成材料を溶解している溶媒を連続相媒体に分散する。続いて、溶媒の一部を蒸発させ、マイクロカプセルを膜形成材料葉状物の溶液として形成し、物質を封入する。最後に、溶媒の残りを抽出する。

もう1つのカプセル充填技術は、係属中の米国特許出願第485,471号にリム(Lim)によって記載されているものである。リムは水性カプセル内空間を画成する選択的透過性のヒドロゲル膜を形成する。これらのカプセルはカプセル内に封入されるべき物質の濃厚溶液中に懸濁される。膜を横切る濃度勾配があると物質を膜を通して拡散させる。一般に、カプセルを1回以上各々数時間浸漬する

必要がある。

米国特許第4,515,736号はリボソームに充填する技術を開示している。

既知のカプセル充填技術により、多くの最終用途に適した適当な充填カプセルができる。しかし、他の方法によって充填工程が充分短縮でき且つ安い費用で達成できた。さらにブランクカプセルが好都合に貯蔵でき連続的に充填できる方法を開発することが有用であろう。

(発明が解決しようとする問題点)

したがって、本発明の目的は、一定の時間をかけて放出されるべき物質が容易に且つ急速に充填されるカプセルを提供することである。

さらにもう1つの目的は、半透過性のカプセルを脱水する方法であって、カプセル膜が脱水後無きずのままであり、得られた脱水カプセルが貯蔵でき、その後で復元できる方法を提供することである。

もう1つの目的は、時間をかけて放出されるべき物質で脱水したカプセルを充填する方法を提供

の中の空間に物質を貯蔵できる。物質の性質と膜の孔サイズに依って、溶液中の物質は非選択的あるいは選択的に充填できる。

本発明の好適具体例を使用すると、カプセルに充填後、膜の透過性はポリマー被覆物を塗布することによって調節できる。別法として、充填溶液自体は、膜を被覆してカプセルの透過性を調節するポリマーを含有してもよい。

別の態様として、本発明は半透過性ハイドロゲル膜を有する水和したカプセルを処理して、無きずの膨張できる膜を有する、収縮した脱水されたカプセルを得る方法を提供する。この技術は、カプセルを、増加する濃度の脱水剤を含有する溶液中で連続的に洗うことにより徐々に脱水することからなる。本発明の脱水剤は有機溶媒(たとえば、エタノール、メタノール、アセトン、エーテルまたはエステル)あるいは高浸透圧水溶液(たとえば濃い塩または糖溶液)である。しかし、好適脱水剤はエタノールである。脱水剤は、カプセル内の空間と膜から液体を抽出してカプセルを収縮あ

することである。

さらにもう1つの目的は、濾過および濃縮装置としてマイクロカプセルを使用する方法を提供することである。

最後に、一定の期間、好ましくは実質的に一定の速度で放出されるべき物質を含有する容易に充填できる生物適合性カプセルを提供することである。

本発明の他の目的及び特徴は、下記開示から明らかとなろう。

(問題を解決するための手段)

本発明は、実質的に空の無きずの選択的に透過性の膜を有する予備成形された収縮した脱水されたカプセルを得る方法からなる。カプセル膜は、カプセル内に封入され時間をかけてカプセルから放出されるべき物質、たとえば化学活性物質を含有する水溶液で再水和すると膨張できる。

カプセルの再水和はカプセルを化学的活性物質を含有する溶液中に浸漬することによって達成される。該溶液は膜の孔を通して拡散してカプセル

るいはしばませる。同様に、実質的に充分に脱水された薄片状のぎざぎざしたカプセルが得られる。残留する有機溶媒または水溶液が真空乾燥により除去できる。得られた脱水カプセルは無期限に貯蔵でき、水溶液と接触させると膨張できる。

本発明のカプセルに生理活性物質を充填されたマイクロカプセルは種々の用途に有用である。たとえば、薬物、ホルモン、ビタミンまたは注射あるいは他の手段で動物の体内に投与するための他の生理活性物質を充填できる。充填された物質は特定期間にわたり放出できる。マイクロカプセルの組成物の放出速度を調節して特定の最終用途の必要性に合致させることができる。ここに開示された本発明は薬物放出系として医療分野において最も有用である。たとえば、収縮したマイクロカプセルを包み貯蔵できる。患者に特定量の医薬又は他の同様の化合物を一定期間にわたり投与することを望む内科医は、特定の放出速度を意図された収縮したマイクロカプセルを得て、該カプセルを上述の如く充填するだけで済む。充填されたカ

ブセルは、次いで注射または経口投与し、物質は長期間にわたって放出されよう。

本発明のマイクロカプセルは濾過または分離のために有用であることも判明した。収縮されたカプセルを分子量の異なる種々の分子を含有する溶液に加えることができる。あらかじめ決められた低い分子量を有する粒子はたとえばカプセル膜を透過しカプセルを復元し、一方大きな粒子は溶液中に残るであろう。選択的に充填されたカプセルは回収され、所望ならば、カプセル内に充填された物質も回収できる。

上述の如く、本発明においては、あらかじめ製造された多孔性カプセルを脱水して収縮したカプセルを形成する。収縮したカプセルはその膜およびその内部から液体をとり出した結果ちぢんでしまい粗く粉っぽい物質のように見える。収縮したカプセルは貯蔵でき、続いて時間をかけて放出されるべき物質を充填できる。カプセルの充填は大量の収縮されたカプセルを充填されるべき物質を含有する溶液に加えることによって達成される。

らに水和する。ポリビニルアミン、アミノ化多糖類、ポリアミノ化ポリペプチド、それらの塩またはそれらの混合物のようなポリカチオン性ポリマーからなる1つ以上の膜の層をポリカチオン性ポリマーのカチオン基と上記アニオン性材料上のアニオン基との間の反応によってアニオン性ポリマーに結合される。任意には、カプセルをポリアニオン性ポリマー層によって後で塗布できる。

ポリアニオン性ポリマーのための好適材料はアルギンのようなポリカルボキシル化ポリマーである。好適ポリカチオン性ポリマーはポリリシン、ポリグルタミンまたはポリオルニチンのようなポリアミン化ポリマーである。

本明細書において、本発明のカプセルを時として“カプセル”と称したり、“マイクロカプセル”と称したりすることを理解されたい。これらの用語は、本発明が実質的にすべてのサイズのカプセルに適用できることが確かなのでどちらでもかまわない。しかし、好適具体例としては、本発明のカプセルのサイズは数ミクロン～数mmである。

短時間の間に、この物質は膜を通して拡散してカプセル内貯蔵部分となるであろう。そしてそれによってカプセルを復元するであろう。カプセル内空間に含有される物質はある期間にわたってカプセルから放出できる。物質の放出速度は、カプセル膜の透過性によって決定され、脱水前のカプセル製造の間の膜の孔の大きさと膜の厚さを調節することあるいは充填の間または後にポリマー被覆カプセルに塗布することによって調節できる。

本発明によって収縮され脱水されたカプセルはツアン(Tsang)らの米国特許第579,494号またはリム(Lim)の米国特許第4,324,683号によって開示された方法によって製造でき、それらの開示内容は本明細書に記載されている。

一般に、ツアンによって開示されたカプセルは、カプセル内に封入されるべき材料を含んでも含まなくてもよい水溶性ポリアニオン性ポリマー（たとえば酸性多糖類）をゲル化して、水和し分離したゲル化した塊を形成することによってつくられる。このゲル化した塊は、水溶液内で膨張してさ

収縮したマイクロカプセルはマイクロカプセルを徐々に脱水することによって調製できる。本発明の脱水方法によりちぢんだ収縮した外見上フレーク様の無きずの膜を有するマイクロカプセルが得られる。これらのマイクロカプセルの膜は水溶液にさらされると急速に膨張し得る。

好適具体例において、これらのカプセルは、有機溶媒のような脱水剤を含有する増加する濃度の溶液または高浸透圧水溶液で洗うことによって脱水される。好適有機溶媒はエタノールであるが、好適高浸透圧溶液は濃い生理塩溶液である。

たとえば、カプセルを好ましくは最初25%エタノール溶液のような有機溶媒で洗う。この混合物を約3分間攪拌後、上清を傾斜し、無きずのマイクロカプセルのみ残す。この方法を25%、50%、75%および100%の濃度のエタノール溶液を使用して繰返した。100%エタノールによる洗浄は約3回繰返した。最後の洗浄後、収縮したマイクロカプセルを適当な方法で回収した。1つの好適技術はフィルターペーパーまたは焼結ガラスフィル

ターを使用して吸引濾過することである。回収後、収縮したカプセルを乾燥し、貯蔵するかすぐ充填する。

上記脱水方法は好ましいが、もっと少い洗浄と異なる濃度の脱水溶液を使用することも可能である。しかし、たとえば100%エタノール溶液で1回洗浄するとカプセル溶液の塩が沈殿し均一性の乏しい望ましくない膜を形成することがわかった。

一般に、各洗浄液は水和カプセルmℓ当たり約2～3mℓの脱水溶液を含有しなければならず、各洗浄の時間は約3分でなければならない。

カプセルを徐々に脱水することは無きずの膜を傷つける塩が膜内に沈殿するのを防止するのに必要であることがわかった。

無きずの膜を傷つける他の半脱水方法も使用できる。たとえば、濃い塩または砂糖の溶液のような高浸透圧水溶液を使用することによって達成できる。本発明の方法の完了後、カプセルを部分的に脱水された状態で保存する。濃度の少い充填溶液を接触すると、部分的に脱水されたカプセル内に物質の貯蔵部分を確立するであろう。結果として、カプセルが充分膨張してカプセル内の濃度は実質的にカプセル外の濃度と等しくなる。

充填後のカプセル内の浸透圧は好ましくは脱水前のカプセル内の浸透圧と同じかより大である。

しかし、好ましくは、充填溶液を充分吸収するに充分な収縮したカプセルを大量に、あらかじめ決められた容量の封入されるべき物質を含む溶液に加える。この具体例において、収縮されたカプセルはスポンジとして役立ち、溶液が膜を通してカプセルを膨張させるであろう。拡散はカプセルで充分に膨張し溶液の供給が枯渇するまで続ける。

カプセルを充分に充填または水和する物質の量は、一般に水和したカプセル（すなわちまだ脱水されていないカプセル）を目盛付シリンダーまたは同様の計量容器中の溶液中に密封して置くことによって決定できる。カプセルが保持するであろう液体の容量（真実のカプセル容量）は一般に下記式：

$$\text{真実のカプセル容量} = \frac{\text{総容量}}{1.35}$$

ルが再水和して約290mOsm/kgとなる。

有機溶媒で脱水された収縮されたカプセルは、一般に、吸引濾過を使用して回収される。空気がバージガスとして使用され、または収縮されたカプセルが空気中に貯蔵される場合、カプセルを再充填するとすぐ気泡が生じよう。この気泡は約5時間のうちに溶解するであろう。充填したマイクロカプセルがガスの気泡を含んではいけない場合、CO<sub>2</sub>のような高度に水溶性のガスをバージガスとして使用しなくてはならない。このように、CO<sub>2</sub>を使用すれば、ガス気泡の形成が防止されよう。さらに、収縮したカプセルを回収後、CO<sub>2</sub>環境中で貯蔵して気泡が再充填段階の間に形成しないようにする。

収縮した透過性マイクロカプセルを化学活性物質を含有する大量の溶液に単に添加することにより、該カプセルに1つ以上の化学的活性物質を充填する。膜を横切る濃度勾配にもとづいて、該物質は孔を通して濃度の高いカプセル外液体から濃度の低いカプセル内液体へと物質が流れてカプセル内に物質の貯蔵部分を確立するであろう。結果として、カプセルが充分膨張してカプセル内の濃度は実質的にカプセル外の濃度と等しくなる。

（式中、総容量は、液体と計量容器中に含まれるマイクロカプセルとの総容量である。）

によって、一般的に決定される。この充填技術により、化学活性物質のむだが本質的になくなるので有意に費用が節約できる。これは、希少のあるいは高価な物質を封入しなければならない場合、特に有用である。

カプセルに物質を自然に充填するのに要する時間は、加えるべき材料の分子量及び膜の孔のサイズのような多くのファクターに依存しよう。一般に、充填されるべき材料の分子量が大きい程、そして膜の孔のサイズが小さくなる程、カプセルを充填するのに要する時間は大きくなる。しかし、本明細書に記載の充填方法は、既知技術よりかなり速く、ほとんど5分しかかからない。種々の物質についての充填時間は実施例で十分に検討されよう。

充填溶液は、一般にカプセルが不溶性である溶媒、たとえば水にカプセル内に充填され一定期間放出されるべき物質を溶解あるいは分散させたも

のである。添加されるべき物質の濃度は、全く最終用途の必要性に依存する。しかし、本発明においてはカプセル内液体の濃度は実質的に充填溶液と等しい。

本発明の方法によって封入でき実質的に一定の除放を特徴とする物質は広く変化できる。限定的な因のみでは、非常に低い分子量の材料、たとえば200ダルトン以下の場合、拡散速度をコントロールするのに支配的なファクターとなるであろう膜を生成することは困難であるらしい。又、約10<sup>6</sup>ダルトンより大きな分子量の物質に対して均等に透過性のカプセル膜も合成するのが難しい。

徐放性カプセルに充填できる物質の例は、ホルモン、抗生物質、抗原、酵素、リンホカイン、ワクチン、天然又は合成薬、殺精子剤、殺虫剤、殺菌剤、植物ホルモンおよび生長因子、香料、香水、防腐剤、細胞培養栄養剤のような栄養剤である。

マイクロカプセルに所望の物質を充填後、膜の透過性を任意に調節できる。膜の多孔性のコントロールのための種々の方法は本明細書に参考文献

書の開示から見ると、当業者は所望の放出速度を有する特定組成物を生成することができよう。いくつかの場合、特定のマイクロカプセルの一定放出速度を特定の所望レベルにセットすることは困難である。しかし、多数のカプセルの放出の平均速度を任意の値にコンクリートすることは比較的簡単である。このように、投与量は、たとえば、分散されるべき物質の所望量を一定速度で有意の期間いっしょに放出する多数のカプセルを供給することによって調節できる。

他の具体例として、被覆ポリマーは充填溶液中に混入できてカプセルの透過性をカプセルの充填と同時に固定されよう。

カプセル内に含まれる物質が所望のカプセル外の濃度より過剰の濃度であって、膜の多孔性がそこを通過する分子が妨害される程に小さいならば、物質の分子は、カプセル外の環境へ実質的に一定の速度で、カプセル内濃度がカプセル内浸透圧が膜依存転移速度を支えるのに不十分であるレベルまで低下する迄放出される。本発明の充填された

として記載してある米国特許出願第485,471号に開示されている。好適具体例としては、充填後にポリカチオン性ポリマーを使用してカプセル膜を被覆して透過性を調節することができる。透過性を制限する被覆物の効果は、被覆材料の分子量、使用された被覆材料の量および被覆工程の時間等のファクターに依存する。

本発明で好適な被覆ポリマーは、ポリリシン、ポリオルニチン、ポリ- $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノブタン酸ポリ- $\alpha$ 、 $\beta$ -ジアミノプロピオン酸、ポリビニルアミン、およびその種々の共重合体または混合物である。一般に、被覆ポリマーは放出速度を低下させる能力に関して次のように格付けできる。放出速度をもっとも有意に低下させる第一ポリマー：ポリ- $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジアミノブタン酸；ポリ- $\alpha$ 、 $\beta$ -ジアミノプロピオン酸；ポリビニルアミン；ポリオルニチン；ポリリシン。

上記から、特定の物質を分散するための特定の組成を構成するのにはいくつかの実験が必要となるであろうことは明らかである。しかし、本明細

カプセルは、たとえば化学修飾、吸着、代謝分解、消化、拡散、あるいは液体流動による単なる除去などによって物質がなくなっていく環境下に使用されて十分に一定速度の放出を達成できる。

分散される物質のカプセル内濃度は、全く高く、典型的には、所望のカプセル外濃度より少くとも2次教大きく、好ましくは少くとも3次教大きくなければならない。一般に、カプセル内濃度が高い程、放出速度は長く維持できる。カプセルが物質をとり出す機構を有しない環境に置かれた場合、カプセル内とカプセル外の濃度は結局等しくなる。このように、充填されたカプセルは、カプセル内濃度と実質的に等しいかより大きな濃度の物質を含有する適合性溶媒中分散物として貯蔵できる。この環境中で、カプセル外へと物質が流出するのを防止する。

好適具体例において、これらのカプセルのヒドロゲル膜はイオンの“交叉結合”したポリマーのマトリックスからなる。これらのポリマーは、互いに連絡したランダムな分子内空間を画成して

膜を通して曲がりくねった通路状の孔を形成するものと確信する。膜を横切る孔の寸法と孔の有効長さは分子拡散の動力学を左右する。孔の中の分子は多くのランダムな衝突を繰返し、その総計として、最終的に、一定寸法の分子が膜を横切るに要する平均時間を決定するらしい。このようにして、カプセルに封入された物質の放出速度は、孔サイズ、孔分布、物質の分子量などの因子によって決定される。もちろん、放出速度は充填されたマイクロカプセルの最終用途に依って異なるものと考えられる。

#### (実施例)

下記実施例は本発明の方法およびその有利性をさらに説明する。

#### 例 1

既知技術によって前以って製造された水和カプセルの試料を用意する。この試料に、25%エタノール溶液を、水和カプセル $m\ell$ 当り2~3 $m\ell$ のエタノールの量となるように加えた。この混合物を約3分間攪拌し、エタノール溶液を傾滴した。

セルをこの溶液に加え、約5分以内にこれらのカプセルは充分に充填された。これらの充填カプセルは0.85%NaCl中少なくとも1%のミオグロビン溶液に懸濁することによって貯蔵された。

#### 例 4

子牛血清の溶液を用意する。例1によって製造された収縮したカプセルを大量に該血清に加え、分子をカプセル膜を通して拡散させることにより該子牛血清に含まれる小さな分子で選択的に充填した。約8時間以内に、これらのカプセルは約90000~100000ダルトン以下の分子量の子牛血清中の分子で充填された。

#### 例 5

例2によって充填されたカプセルであって被覆されていないものを10部のPBS対1部のカプセルの割合でリン酸塩緩衝液を添加した生理塩溶液(PBS)の中に入れPBAを放出させた。放出速度は1次動力学に近い。カプセル中のBSAのカプセル内濃度は約10 $mg/m\ell$ ( $t=0$ )であった。 $t=360$ 時間では、カプセル内のBSA濃度は約

この方法を25%、50%、75%および100%のエタノール濃度を使用して繰返した。100%エタノール溶液で洗浄を3回繰返した。最後の洗浄に続いて、収縮したカプセルを真空濾過により回収し、真空チャンバーをCO<sub>2</sub>でバージした。回収されたカプセルはフレーク状で、粗い粉末様の材料で、CO<sub>2</sub>環境中に貯蔵した。

#### 例 2

例1に記載のように製造された収縮したカプセルに非選択的に牛血清アルブミン(BSA)を下記の如く充填した。3重量%のBSAを含有する0.85%NaCl溶液を製造した。この溶液に、大量の収縮したカプセルを加えた。約5分以内に、カプセルは該充填溶液で充分に充填された。この充填されたカプセルは、少なくとも3%のBSAを0.85%NaClに溶解した溶液に分散することによって貯蔵した。

#### 例 3

0.85%NaCl溶液を調製し、1重量%のミオグロビンを添加した。大量の例1で脱水されたカプ

セルをこの溶液に加え、約5分以内にこれらのカプセルは充分に充填された。これらの充填カプセルは0.85%NaCl中少なくとも1%のミオグロビン溶液に懸濁することによって貯蔵された。

#### 例 6

例2によってBSAで充填されたカプセルはポリオルニチンで下記のように被覆された。0.85%生理塩溶液中1.5 $mg/m\ell$ のポリオルニチンを含有する溶液を調製した。この溶液に1 $m\ell$ の充填カプセルを加えた。この混合物を約30分間軽く攪拌した。ポリオルニチンで被覆後、カプセルを回収した。

例6と同様のポリオルニチン被覆技術を使用して放出速度をコントロールして $t_{1/2}$ を360時間を越えるものにした。

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三

(外4名)